

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MÉDICAUX****XIENCE XPEDITION 48**

Endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus (produit actif pharmacologiquement)

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 22 juin 2021

Faisant suite à l'examen du 22 juin 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 22 juin 2021

**Demandeur** : ABBOTT Medical France SAS (France)

**Fabricant** : ABBOTT Laboratories (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#)

**L'essentiel**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indications retenues :</b>                | <p><b>Situation générale</b> : Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native <math>\geq 2,5</math> mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).</p> <p><b>Situations particulières</b> : après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et lorsque c'est possible incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives <math>\geq 2,5</math> mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;</li><li>– Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;</li><li>– Occlusion coronaire totale de plus de 72h ;</li><li>– Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.</li></ul> |
| <b>Service attendu</b>                       | <b>Suffisant</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Comparateurs retenus</b>                  | Autres stents actifs de 48 mm de longueur pris en charge sur la LPPR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Amélioration du Service attendu (ASA)</b> | <b>ASA de niveau V</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type d'inscription                                                                                                                                                                                 | Nom de marque                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Durée d'inscription                                                                                                                                                                                | Jusqu'à la date de fin de prise en charge de XIENCE XPEDITION pour les autres longueurs (15/09/2024)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Données analysées                                                                                                                                                                                  | <p><b>Données non spécifiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018;</li> <li>– Trois études contrôlées randomisées publiées comparant un stent actif enrobé de sirolimus aux stents de la gamme XIENCE incluant des références de longueur jusqu' à 48 mm. <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'étude TALENT de Zaman <i>et al.</i> 2019 précédemment analysée dans les avis SUPRAFLEX et SUPRAFLEX CRUZ du 17 décembre 2019 et ayant conduit à l'inscription de ces deux stents actifs sur la LPPR pour des références incluant notamment les longueurs de 48 mm.</li> <li>• L'étude TARGET ALL COMERS de Lansky <i>et al.</i> 2018 et de ses résultats à 2 ans publiés par Xu <i>et al.</i> 2019 précédemment analysée dans les avis FIREHAWK du 26 février 2019 et du 14 janvier 2020 et ayant conduits à l'inscription et à l'extension des indications de ce stent sur la LPPR.</li> <li>• L'étude BIOSTEMI de Iglesias <i>et al.</i> 2019 précédemment analysée dans les avis ORSIRO et ORSIRO MISSION du 16 juin 2020 ayant notamment conduit à l'inscription sur la LPPR du stent ORSIRO MISSION.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Données spécifiques :</b> aucune</p> |
| <b>Éléments conditionnant le Service attendu</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Spécifications techniques</b></li> <li>– <b>Modalités de prescription et d'utilisation</b></li> </ul> | <p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).</li> <li>– La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent.</li> <li>– La durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.</li> <li>– La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) ;</li> <li>• Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                      |

|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement).</li> <li>– L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.</li> </ul> |
| <b>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b> | Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Population cible</b>                                                                              | <b>Aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible des stents actifs de 48 mm n'est disponible. On peut cependant estimer le nombre de stents actifs implantés en 2019 pour le traitement de lésions longues (&gt;15mm) à 62 000. Néanmoins, le nombre de stents actifs utilisés pour le traitement de lésions de longueur 48 mm reste très inférieur à ce chiffre.</b>                                                                                                                                                                                           |

Avis 1 définitif

# Sommaire

---

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Objet de la demande</b>                                                                           | <b>5</b>  |
| 1.1 Qualification de la demande                                                                         | 5         |
| 1.2 Modèles et références                                                                               | 5         |
| 1.3 Conditionnement                                                                                     | 5         |
| 1.4 Revendications du demandeur                                                                         | 5         |
| <b>2. Historique du remboursement</b>                                                                   | <b>6</b>  |
| <b>3. Caractéristiques du produit</b>                                                                   | <b>7</b>  |
| 3.1 Marquage CE                                                                                         | 7         |
| 3.2 Description                                                                                         | 7         |
| 3.3 Fonctions assurées                                                                                  | 7         |
| 3.4 Actes associés                                                                                      | 8         |
| <b>4. Service attendu</b>                                                                               | <b>8</b>  |
| 4.1 Intérêt du produit                                                                                  | 8         |
| 4.2 Intérêt de santé publique                                                                           | 18        |
| 4.3 Conclusion sur le Service attendu                                                                   | 19        |
| <b>5. Éléments conditionnant le Service attendu</b>                                                     | <b>20</b> |
| 5.1 Spécifications techniques minimales                                                                 | 20        |
| 5.2 Modalités d'utilisation et de prescription                                                          | 20        |
| <b>6. Amélioration du Service attendu (ASA)</b>                                                         | <b>20</b> |
| 6.1 Comparateurs retenus                                                                                | 20        |
| 6.2 Niveau d'ASA                                                                                        | 21        |
| <b>7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b> | <b>21</b> |
| <b>8. Durée d'inscription proposée</b>                                                                  | <b>21</b> |
| <b>9. Population cible</b>                                                                              | <b>21</b> |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2021

# 1. Objet de la demande

## 1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document) de XIENCE XPEDITION 48.

## 1.2 Modèles et références

Le stent XIENCE XPEDITION 48 de longueur 48 mm existe en 4 diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

| Diamètre  | Longueur nominale 48 mm |
|-----------|-------------------------|
| – 2,5 mm  | 1070250-48              |
| – 2,75 mm | 1070275-48              |
| – 3,0 mm  | 1070300-48              |
| – 3,5 mm  | 1070350-48              |

Les références du stent XIENCE XPEDITION déjà inscrites à la LPPR sont les suivantes :

| Longueur (mm) | Diamètre (mm) |            |            |            |            |            |            |
|---------------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|               | – 2,25        | – 2,5      | – 2,75     | – 3,0      | – 3,25     | – 3,5      | – 4        |
| 8             | 1070225-08    | 1070250-08 | 1070275-08 | 1070300-08 | 1070325-08 | 1070350-08 | 1070400-08 |
| 12            | 1070225-12    | 1070250-12 | 1070275-12 | 1070300-12 | 1070325-12 | 1070350-12 | 1070400-12 |
| 15            | 1070225-15    | 1070250-15 | 1070275-15 | 1070300-15 | 1070325-15 | 1070350-15 | 1070400-15 |
| 18            | 1070225-18    | 1070250-18 | 1070275-18 | 1070300-18 | 1070325-18 | 1070350-18 | 1070400-18 |
| 23            | 1070225-23    | 1070250-23 | 1070275-23 | 1070300-23 | 1070325-23 | 1070350-23 | 1070400-23 |
| 28            | 1070225-28    | 1070250-28 | 1070275-28 | 1070300-28 | 1070325-28 | 1070350-28 | 1070400-28 |
| 33            | -             | 1070250-33 | 1070275-33 | 1070300-33 | 1070325-33 | 1070350-33 | 1070400-33 |
| 38            | -             | 1070250-38 | 1070275-38 | 1070300-38 | 1070325-38 | 1070350-38 | 1070400-38 |

## 1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Le dispositif est composé d'un système d'endoprothèse XIENCE XPEDITION, d'un système de pose et d'un dispositif de purge.

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

**Situation générale :** Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native d'au moins 2,50 mm de diamètre et d'au plus 3,75 mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

**Situations particulières** : après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et, au mieux, le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives d'au moins 2,50 mm de diamètre et d'au plus 3,75 mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- occlusion coronaire totale de plus de 72h ;
- resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau du site lésionnel.

### 1.4.2 Comparateurs revendiqués

Le comparateur revendiqué sont les autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

### 1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur ne revendique pas d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues.

## 2. Historique du remboursement

Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> demande d'inscription sur la LPPR du stent XIENCE XPEDITION 48.

Les quatre références citées dans la demande avaient déjà été examinées par la CNEDiMTS le 17/09/2013<sup>1</sup> et le 25/03/2014<sup>2</sup> dans la cadre d'une demande de modification des conditions d'inscription du stent XIENCE XPEDITION (inscription de quatre nouvelles références de la gamme XIENCE XPEDITION ; 48 mm de longueur) et avaient fait l'objet d'un SA insuffisant. Ces 4 références correspondaient à des compléments de la gamme XIENCE XPEDITION pour laquelle des stents de même diamètre mais de longueur différente étaient inscrites au remboursement depuis l'arrêté<sup>3</sup> du **02/05/2013** (Journal officiel du 08/05/2013).

<sup>1</sup> **Avis de la Commission du 17/09/2013** relatif à XIENCE XPEDITION, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2013. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4483\\_XIENCE%20XPEDITION\\_17\\_septembre\\_2013\\_\(4483\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4483_XIENCE%20XPEDITION_17_septembre_2013_(4483)_avis.pdf)

<sup>2</sup> **Avis de la Commission du 25/03/2014** relatif à XIENCE XPEDITION, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2014. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4553\\_XIENCE%20XPEDITION\\_25\\_mars\\_2014\\_\(4553\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4553_XIENCE%20XPEDITION_25_mars_2014_(4553)_avis.pdf)

<sup>3</sup> **Arrêté du 02/05/2013** relatif à l'endoprothèse coronaire XIENCE XPEDITION de la société ABBOTT France SAS au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 08/05/2013. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 23/04/2021]

Le stent actif XIENCE XPEDITION a été évalué pour la dernière fois par la Commission en **2019**. La prise en charge par l'Assurance Maladie, de son renouvellement d'inscription, fait suite à l'arrêté<sup>4</sup> **22/07/2019** (Journal officiel du 25/07/2019).

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

Classe III, notification par le British Standard Institution (n°2797), Pays-Bas.

### 3.2 Description

Le stent XIENCE XPEDITION comprend 4 éléments :

- La plate-forme, ou stent nu métallique constituée d'un alliage cobalt-chrome avec une épaisseur de mailles de 81µm ;
- L'enrobage polymérique non érodable recouvrant la plate-forme ;
- Le principe actif, l'évérolimus à la concentration de 100 µg/cm<sup>2</sup> libéré progressivement (80 % sur 28 jours) dans le vaisseau où il est implanté.
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La plate-forme utilisée pour XIENCE XPEDITION est le stent MULTI-LINK 8 (Laboratoires Abbott Advanced Cardiovascular Systems).

### 3.3 Fonctions assurées

Les stents ont pour objectif de réduire la récurrence d'évènements ischémiques immédiats en traitant les dissections coronaires occlusives en cours d'angioplastie et, à moyen et à long terme, en s'opposant au phénomène de resténose coronaire, en agissant sur ses 2 composantes (le retour élastique de la paroi artérielle et la prolifération endothéliale néo-intimale in situ).

Néanmoins, les stents n'empêchent pas totalement la survenue de nouveaux évènements ischémiques, car d'une part, le phénomène de resténose est un processus prolifératif cicatriciel plus ou moins exubérant qui peut continuer de progresser longtemps après l'implantation de l'endoprothèse, et d'autre part, les parties non ré-endothélialisées ou mal apposées du stent peuvent être un point d'appel à la thrombose. Cette dernière est une complication rare mais grave, responsable de décès dans 20% à 40% des cas, et d'infarctus dans 50% à 70% des cas. Ainsi, l'implantation d'un stent est associée à une bithérapie anti-agrégante plaquettaire qui peut exposer le patient à un sur-risque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque.

Le stent actif XIENCE XPEDITION 48 qui comporte une substance anti-proliférative (l'évérolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

---

**4 Arrêté du 22/07/2019** relatif à l'endoprothèse coronaire XIENCE XPEDITION de la société ABBOTT France SAS au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 25/07/2019. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 23/04/2021]

### 3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 64, 08/08/2020), les actes associés à l'implantation d'un stent coronaire sont référencés sous les chapitres 04.02.04.01 « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » et les chapitres 04.02.04.03 « Autres actes thérapeutiques sur les artères coronaires » et sont détaillés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Actes associés à la pose d'endoprothèses coronaires

|         |                                                                                                                                                      |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DDAF003 | Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                |
| DDAF004 | Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                        |
| DDAF006 | Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée                                          |
| DDAF007 | Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée         |
| DDAF008 | Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse                                             |
| DDAF009 | Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée |
| DDPF002 | Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse par voie artérielle transcutanée                                                          |

## 4. Service attendu

### 4.1 Intérêt du produit

#### 4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

##### 4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son **avis du 17/09/2013**, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant du stent XIENCE XPEDITION concernant l'inscription de quatre nouvelles références de la gamme XIENCE XPEDITION (48 mm de longueur) au motif que les données fournies (celles de l'avis du 18/12/2012) ne permettaient pas de prononcer sur le risque de survenue d'événements indésirables lorsqu'une lésion très longue était traitée par un stent XIENCE XPEDITION de 48 mm. Aucune donnée spécifique au stent XIENCE XPEDITION 48 n'avait été fournie.

Dans son **avis du 25/03/2014**, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant du stent XIENCE XPEDITION concernant l'inscription de quatre nouvelles références de la gamme XIENCE XPEDITION (48 mm de longueur) car les données portaient sur XIENCE V, première génération dans la gamme des stents XIENCE et/ou PROMUS (stent identique à XIENCE V) et correspondaient aux lésions de plus de 35 mm traitées par un stent de la gamme XIENCE (ne pouvant pas être couvertes par les longueurs de stent actuellement prise en charge). Il s'agissait d'une analyse en sous-groupes issues d'une étude poolée de 4 essais randomisés –SPIRIT I, II, III, IV– ainsi que de 2 études observationnelles non comparatives SPIRIT V et XIENCE V USA. Aucune donnée spécifique de l'endoprothèse XIENCE XPEDITION 48 n'avait été fournie.

Dans son dernier **avis du 21/05/2019**, la Commission s'était prononcée, dans le cadre du renouvellement d'inscription du stent XIENCE XPEDITION, pour un service rendu suffisant avec une ASR de niveau V par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge dans les indications retenues sur la base des éléments du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses coronaires publié en mai 2018. Aucune donnée spécifique n'avait été analysée au moment de cet avis.

#### 4.1.1.2 Données non spécifiques

Les données non spécifiques fournies par le demandeur sont issues :

- du rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires publié par la CNEDiMTS en mai 2018;
- de deux recommandations professionnelles:
  - la recommandation de l'ESC de 2019 sur le syndrome coronaire chronique
  - la recommandation de l'ESC de 2020 sur la prise en charge du syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST (N-STEMI).
- de trois études contrôlées randomisées publiées comparant un stent actif enrobé de sirolimus aux stents de la gamme XIENCE incluant des références de longueur jusqu'à 48 mm.
  - **L'étude TALENT** de Zaman *et al.* 2019 précédemment analysée dans les avis SUPRAFLEX et SUPRAFLEX CRUZ du 17 décembre 2019<sup>5,6</sup> et ayant conduit à l'inscription sur la LPPR de ces deux stents actifs pour des références incluant notamment les longueurs de 48 mm.
  - **L'étude TARGET ALL COMERS** de Lansky *et al.* 2018 et de ses résultats à 2 ans publiés par Xu *et al.* 2019 précédemment analysée dans les avis FIREHAWK du 26 février 2019<sup>7</sup> et du 14 janvier 2020<sup>8</sup> et ayant conduits à l'inscription et à l'extension des indications de ce stent sur la LPPR.
  - **L'étude BIOSTEMI** de Iglesias *et al.* 2019 précédemment analysée dans les avis ORSIRO et ORSIRO MISSION du 16 juin 2020<sup>9,10</sup> ayant notamment conduit à l'inscription sur la LPPR du stent ORSIRO MISSION.

**A noter** que seuls les stents SUPRAFLEX et SUPRAFLEX CRUZ ont été inscrits sur la LPPR pour des références de longueurs incluant 48 mm car dans l'étude TALENT, ces longueurs de stent étaient notamment disponibles.

Les deux recommandations professionnelles ne sont pas retenues dans la mesure où elles ne remettent pas en cause les recommandations du rapport d'évaluation des endoprothèses coronaires de la HAS de mai 2018 et qu'elles n'apportaient pas d'éléments sur les lésions coronaires de grandes longueurs.

<sup>5</sup> **Avis de la Commission du 17/12/2019** relatif à SUPRAFLEX, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2019.

<sup>6</sup> **Avis de la Commission du 17/12/2019** relatif à SUPRAFLEX CRUZ, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2019.

<sup>7</sup> **Avis de la Commission du 26/02/2019** relatif à FIREHAWK, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2019.

<sup>8</sup> **Avis de la Commission du 14/01/2020** relatif à FIREHAWK, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2020.

<sup>9</sup> **Avis de la Commission du 16/06/2020** relatif à ORSIRO, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2020.

<sup>10</sup> **Avis de la Commission du 16/06/2020** relatif à ORSIRO MISSION, endoprothèse coronaire (stent) enrobée de sirolimus (produit actif pharmacologiquement). HAS ; 2020.

## Rapport d'évaluation technologique des endoprothèses (stents) coronaires - conclusions de la CNEDiMTS<sup>11</sup> :

### En termes d'indication :

La Commission a proposé que les indications admises au remboursement des stents actifs soient étendues aux lésions à bas risque de resténose tout en maintenant leurs prises en charge dans des situations particulières relevant d'une concertation pluridisciplinaire. Comparés aux stents nus, les stents actifs présentent un intérêt thérapeutique mineur. En effet, les données cliniques montrent qu'après 1 an, le bénéfice clinique des stents actifs par rapport aux stents nus est une réduction du recours à une hospitalisation pour revascularisation sans démontrer de bénéfice en termes de survie et ce, jusqu'à 6 ans de recul. Concernant les longueurs de stent, la Commission n'a pas précisé dans ses conclusions de longueur minimale ou maximale de stent pour leur prise en charge.

### Études cliniques non spécifiques

| Nom de l'étude                                                                                                                      | Type étude                                                                                                  | Nombre de sujet sur la base d'un calcul du nombre de sujet nécessaire et type de patient inclus                                                    | Objectif                                                                                                                                                                                                                                                                            | Critère de jugement principal                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TALENT</b><br>Zaman et al. 2019 <sup>12</sup>                                                                                    | Multicentrique (23 sites en Europe), contrôlée randomisée, en simple aveugle (patient), de non-infériorité. | 1435 patients « all-comers » ayant une maladie coronaire ischémique symptomatique suivis pendant 1 an (inclus entre octobre 2016 et juillet 2017). | Comparer en termes d'efficacité et de sécurité le stent <b>SUPRAFLEX</b> (incluant des références de longueur 48 mm) aux stents de la gamme <b>XIENCE*</b> (incluant des références de longueur de 48 mm).<br><br>*Gamme XIENCE sans autre précision sur les noms des stents XIENCE | Critère composite orienté au dispositif ou Device-Oriented Composite Endpoint (DOCE) à 12 mois composé des critères suivants : décès cardiaque, infarctus du myocarde lié au vaisseau cible et revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée. |
| <b>TARGET ALL COMERS</b><br>Lansky et al. 2018 <sup>13</sup> (Résultats à 1 an) et Xu et al. 2019 <sup>14</sup> (Résultats à 2 ans) | Multicentrique (21 centres en Europe), contrôlée randomisée, en ouvert, de non-infériorité en condition     | 1653 patients ayant un syndrome coronarien aigu ou un angor stable chronique (inclus entre décembre 2015 et octobre 2016).                         | Comparer en termes d'efficacité et de sécurité le stent <b>FIREHAWK</b> (incluant des références de longueur de 38 mm) aux stents de la gamme <b>XIENCE*</b> (incluant des références de longueur de 48 mm).<br><br>*XIENCE XPEDITION, XIENCE V, XIENCE PRIME,                      | Taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 12 mois combinant les décès cardiaques, les infarctus du myocarde en lien avec le vaisseau cible et les nouvelles revascularisations de la lésion cible cliniquement documentées.             |

<sup>11</sup> Rapport d'évaluation technologique, endoprothèses (stents) coronaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; mai 2018 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports\\_devaluation\\_endoprotheses\\_stents\\_coronaires\\_2018-05-18\\_16-37-11\\_73.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf) [consulté le 31/01/2019]

<sup>12</sup> Zaman A, de Winter RJ, Kogame N, Chang CC, Modolo R, Spitzer E, et al. Safety and efficacy of a sirolimus-eluting coronary stent with ultra-thin strut for treatment of atherosclerotic lesions (TALENT): a prospective multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2019;393:987-97.

<sup>13</sup> Alexandra Lansky, William Wijns, Bo Xu, Henning Kelbæk, Niels van Royen, Ming Zheng et al. for the TARGET All Comers Investigators, Targeted therapy with a localised abluminal groove, low-dose sirolimus-eluting, biodegradable polymer coronary stent (TARGET All Comers): a multicentre, open-label, randomised non-inferiority trial, The Lancet, September 2018

<sup>14</sup> Xu B, Saito Y, Baumbach A, Kelbæk H, van Royen N, Zheng M et al. 2-Year Clinical Outcomes of an Abluminal Groove-Filled Biodegradable-Polymer Sirolimus-Eluting Stent Compared With a Durable-Polymer Everolimus-Eluting Stent. JACC Cardiovasc Interv. 2019 Sep 9;12(17):1679-1687

|                                                      | réelle d'utilisation.                                                                          |                                                                                                                                   | XIENCE PRO, XIENCE ALPINE, XIENCE NANO                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BIOSTEMI</b><br>Iglesias et al.2019 <sup>15</sup> | Multicentrique (10 centres en Suisse), contrôlée randomisée, en simple aveugle de supériorité. | 1300 patients avec un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST (ou SCA STEMI) (inclus entre avril 2016 et mars 2018). | Comparer en termes d'efficacité et de sécurité le stent <b>ORSIRO</b> (incluant des références de longueurs de 40mm) aux stents de la gamme <b>XIENCE</b> (XIENCE XPEDITION/XIENCE ALPINE incluant des références de longueur de 48 mm). | Taux d'échec de revascularisation de la lésion cible (TLF) à 12 mois (critère composite associant décès cardiaque, infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et revascularisation de la lésion cible cliniquement indiquée). |

#### 4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune étude spécifique au stent XIENCE XPEDITION 48 n'est fournie.

#### 4.1.1.4 Événements indésirables

##### Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études TALENT (Zaman *et al.*2019) ; TARGET ALL COMERS (Lansky *et al.*2018 et Xu *et al.*2019) et BIOSTEMI (Iglesias *et al.*2019) relevant du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires, sont détaillés dans les avis relatifs à l'inscription de SUPRAFLEX<sup>5</sup>, de FIREHAWK<sup>7;8</sup> et de ORSIRO<sup>9</sup>.

##### Matéiovigilance

Les données de matéiovigilance rapportées pour XIENCE XPEDITION 48 et XIENCE XPEDITION concernent la période de 2016 (2018 pour XIENCE XPEDITION 48 France) à 2020 :

<sup>15</sup> Iglesias JF, Muller O, Heg D, Roffi M, Kurz DJ, Moarof I, et al. Biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (BIOSTEMI): a single-blind, prospective, randomised superiority trial. Lancet. 2019;394:1243-53

| Nom du stent           | Incidence des événements de matériovigilance rapportés** | Type des principaux événements de matériovigilance rapportés**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| XIENCE XPEDITION 48    |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| France*<br>(2018-2020) | 0,15%                                                    | <i>Événements techniques</i> (N=720) : séparation de matériau (n=54), rupture/rupture de matériau (n=19) ; migration (n=1) ; événement indésirable sans dispositif identifié ou problème d'utilisation (n=285).<br><br><i>Événements cliniques</i> (N=1351) : décès (n=35) ; angine de poitrine (n=25) ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (n=59) ; intervention chirurgicale inattendue (n=382), dissection valvulaire (n=246) ; retrait de corps étranger (n=59) ; aucune conséquence ou impact pour la santé (n=241).                                                                                      |
| Europe*<br>(2016-2020) | 0,08%                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Monde*<br>(2016-2020)  | 0,22%                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| XIENCE XPEDITION       |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| France*<br>(2016-2020) | 0,08%                                                    | <i>Événements techniques</i> (N=2655) : séparation de matériau (n=228), rupture/rupture de matériau (n=62) ; migration (n=4) ; événements sans dispositif identifié ou problème d'utilisation (n=1087).<br><br><i>Événements cliniques</i> (N=5294) : décès (n=115) ; arrêt cardiaque (n=58) ; décès non lié (n=5) ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (n=470) ; angine de poitrine (n=312) ; sténose (n=207) intervention chirurgicale inattendue (n=1129), dissection valvulaire (n=637) ; aucune conséquence ou impact pour la santé (n=10271), pas implication du patient (n=175) ; non renseigné (n=11). |
| Europe*<br>(2016-2020) | 0,02%                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Monde*<br>(2016-2020)  | 0,13%                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

\*Monde incluant Europe incluant France.

\*\*L'incidence des événements de matériovigilance rapportés repose sur des événements de type technique qui lors de leur notification sont ou pas liés à un ou plusieurs événements de type clinique.

#### 4.1.1.5 Bilan des données

Aucune donnée spécifique au stent XIENCE XPEDITION 48 a été fournie. Au total, par rapport à la dernière évaluation du stent XIENCE XPEDITION concernant des références de longueur 48mm, trois études contrôlées randomisées publiées comparant un stent actif enrobé de sirolimus (de longueur maximale 38mm pour FIREHAWK, 40mm pour ORSIRO/ORSIRO MISSION et 48mm pour SUPRAFLEX/SUPRAFLEX CRUZ) aux stents de la gamme XIENCE incluant notamment des références de longueur jusqu'à 48 mm ont été fournies.

Deux études (étude TALENT et TARGET ALL COMERS) démontrent la non-infériorité entre les stents (SUPRALFEX, FIREHAWK) par rapport aux stents de la gamme XIENCE incluant des longueurs jusqu'à 48 mm sur les critères de jugement clinique (DOCE ou TLF) à 1 de suivi. L'étude BIOSTEMI ne montre pas la supériorité de ORSIRO par rapport aux stents de la gamme XIENCE incluant les longueurs jusqu'à 48 mm sur le critère de jugement principal, le TLF à 1 an lorsque le « prior informatif » n'est pas inclus dans l'analyse, ce qui montre l'influence de l'a priori sur le résultat.

Pour rappel, sur la base de l'étude TALENT, la CNEDiMTS avait donné un avis favorable pour l'inscription sur la LPPR des stents SUPRAFLEX et SUPRAFLEX CRUZ incluant des longueurs jusqu'à 48 mm.

#### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable).
- les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST (anciennement angor instable).
- les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale), anciennement appelés infarctus du myocarde.

**Les thérapies disponibles sont :**

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 160 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine.

A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine, les bêta-bloquants voire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou ARA2 en cas d'intolérance aux IEC.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.

Les dérivés nitrés à libération prolongée sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant SCA ST+, très efficace si elle est administrée très tôt ou lorsqu'une revascularisation par angioplastie n'est pas réalisable dans des délais raisonnables.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire PCI est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésion(s) sténosées(s) par une plaque d'athérome au niveau des coronaires. Un ballon de diamètre adapté à la taille de la coronaire est mis en place via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon.

L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter. La combinaison dans le même temps de l'acte diagnostique et thérapeutique a fait l'objet de recommandations par la HAS en 2016<sup>16</sup>.

- Le pontage aorto-coronarien :

Le pontage aorto-coronarien PAC est une chirurgie de revascularisation qui se pratique le plus souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. Une artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé (parfois les deux mammaires) préférentiellement aux greffons confectionnés avec des veines saphènes (dits greffons veineux).

## Maladie coronarienne stable

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical (stade 3 selon la classification CCS ou avec des lésions à haut risque anatomique). Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques (angor invalidant persistant sous traitement, seuil ischémique bas), soit sur une recherche à l'aide de tests de provocation d'ischémie (scintigraphie, échographie de stress, IRM de stress) qui permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie et qui constitue un des critères de décision de revascularisation, ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme (mesure de la FFR). Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.

Dans la pratique, peu de patients nécessitent une revascularisation dans la maladie stable. Il est rare que les lésions soient inaccessibles à une revascularisation ou que les comorbidités contre indiquent

---

<sup>16</sup>Haute Autorité de Santé. Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. Fiche pertinence. Saint Denis la Plaine: HAS; 2016. <http://www.has-sante.fr/lien> [consulté le 06/06/2018]

une revascularisation. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée. L'angioplastie plus souvent pratiquée que le pontage sera par exemple préférée chez le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidités majeures (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale, obésité morbide, antécédent de radiothérapie).

## Syndromes coronaires aigus

### – SCA ST+

Lors d'un SCA ST+, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure).

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : instabilité hémodynamique ou électrique, persistance d'une douleur thoracique.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire).

### – SCA non ST+

Quatre modalités thérapeutiques sont utilisées en association : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les anti-agrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire diabétique, insuffisant rénal, cardiaque, antécédents d'IDM ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, prasugrel ou ticagrelor (préféré au clopidogrel), bêtabloquants et

anticoagulants, éventuellement inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa). Ils feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver la persistance de l'ischémie myocardique sous traitement. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation.

Lorsque le patient est éligible à l'angioplastie :

- les facteurs de risque ischémique sont les antécédents de thrombose malgré un traitement antiplaquettaire adapté, les lésions pluritronculaires chez le diabétique, l'insuffisant rénal chronique, au moins 3 lésions ou stents posés, une longueur de stent >60 mm, une occlusion totale chronique.
- les facteurs de risque de thromboses de stent sont les suivants : SCA comme présentation clinique, diabète, fraction d'éjection ventriculaire gauche <40%, premières générations de stent actif, sous-déploiement de stent, stent de petit diamètre, longueur de stent, bifurcations, resté-nose intrastent, sténose de greffons veineux, surdilatation.
- les facteurs de risque hémorragique sont les antécédents d'hémorragies, la prise de traitements médicamenteux à risque hémorragique tel que les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'existence d'une insuffisance rénale, d'une anémie.

### Place des stents dans l'insuffisance coronaire

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre  $\geq 2,25$  mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA y compris SCA ST+) <sup>11</sup>.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et lorsque c'est possible incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste), l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- les lésions pluritronculaires d'artères coronaires natives de diamètre  $\geq 2,25$  mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les co-morbidités associées). Le pontage est la référence lorsqu'il permet une revascularisation complète des territoires ischémiques que ne permettrait pas l'angioplastie : score de complexité anatomique (SYNTAX) élevé et risque chirurgical est faible à modéré ;
- la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des co-morbidités associées). Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence en particulier si score SYNTAX élevé et risque chirurgical faible à modéré ;

- la sténose de greffons veineux lorsque l'anatomie permet de réaliser une angioplastie. En cas d'anatomie ne permettant pas de réaliser une angioplastie ou d'occlusions de plusieurs greffons impliqués, un nouveau pontage est à privilégier ;
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents actifs sont recommandés en première intention ;
- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel. En cas de 1ère resténose, le ballon coronaire à élution de principe actif a un intérêt sous réserve du respect des conditions d'utilisation. En cas de resténoses itératives, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées : en particulier le pontage doit être privilégié lors de resténose diffuse avec lit d'aval très étendu ou en cas de lésions complexes associées.

**Au vu des données, la Commission estime que le stent XIENCE XPEDITION 48 a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de :**

- **lésion(s) de novo d'une artère coronaire native  $\geq 2,5$  mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA) ;**
- **certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation :**
  - les lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives  $\geq 2, 5$  mm de diamètre;
  - la sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée ;
  - l'occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
  - la 1ère resténose intrastent clinique.

### **Conclusion sur l'intérêt du produit**

Au total, la Commission estime que le stent XIENCE XPEDITION 48 a un intérêt dans les indications suivantes :

**Situation générale :** Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native de diamètre  $\geq 2,5$  mm dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

NB : sous-entend les lésions de bifurcation, celles de l'IVA proximale ainsi que le SCA ST+ ou IDM de moins de 72h.

**Situations particulières,** après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et lorsque c'est possible incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives de diamètre  $\geq 2,5$  mm lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- Sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- Occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;
- Resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.

## 4.2 Intérêt de santé publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital.

**Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.**

### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des maladies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Avec plus de 7 millions de personnes qui meurent chaque année d'une cardiopathie ischémique, à l'échelle mondiale, cette maladie représente 15% des décès<sup>17</sup>.

Deuxième cause de décès en France (avec 6,5% de la mortalité globale et 25% de la mortalité cardiovasculaire), les données à partir des certificats de décès rapportaient, 34 000 décès par cardiopathies ischémiques en 2013 ; le SCA représentant 50% des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes<sup>18</sup>.

Représentant un coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques estimé à 4 milliards d'euros en 2013, la maladie coronarienne stable est la 3<sup>ème</sup> ALD la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes avec 1 million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27%) pour SCA. Le taux de patients hospitalisés est 4 fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus). Les femmes présentent plus souvent que les hommes des symptômes atypiques et d'apparition tardive par rapport à l'évolution de la maladie<sup>19,20</sup>.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer. Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle son diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique. Les données fiables et récentes dont on dispose en France concernent les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. Elles rapportent en 2014 que 109 850 malades avec atteinte coronaire avaient reçu un stent, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58% des cas<sup>21</sup>.

<sup>17</sup> OMS. World Health Organization 2015 (WHO). Cardiovascular diseases. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)

<sup>18</sup> Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPFà 2016. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques#> [consulté le 15/01/2019]

<sup>19</sup> Haute Autorité de Santé. Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins. Saint Denis la Plaine: HASà 2014

<sup>20</sup> Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Principales causes de décès et de morbidité. Dans: L'état de santé de la population en France. Paris: Éditions Dicomà 2017. p. 97-108. <http://drees.solidaritessante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf> [consulté le 15/01/2019]

<sup>21</sup> Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. Saint Denis la Plaine: HASà 2016. [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation\\_des\\_endoprotheses-stentscoronaires\\_en\\_france\\_en\\_2014\\_etude\\_a\\_partir\\_des\\_donnees\\_du\\_sniiram.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stentscoronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf) [consulté le 15/01/2019]

### 4.2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études<sup>22</sup> disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, dans l'étude NorStent<sup>23</sup> qui a comparé les bénéfices et les risques à long terme des stents actifs (everolimus ou zotarolimus) par rapport aux stents nus, le nombre de patients à traiter avec un stent actif plutôt qu'avec un stent nu pour prévenir une revascularisation à 6 ans serait de 30. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de décès, d'infarctus du myocarde et de signes fonctionnels entre les 2 groupes à 6 ans.

Dans ce contexte, le stent enrobé d'évérolimus XIENCE XPEDITION 48 répond à un besoin déjà couvert.

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de l'intérêt du stent enrobé d'évérolimus XIENCE XPEDITION 48 dans le traitement de maladie coronaire qui est une pathologie fréquente et grave, XIENCE XPEDITION 48 a un intérêt de santé publique.

## 4.3 Conclusion sur le Service attendu

**La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu est suffisant pour l'inscription de XIENCE XPEDITION 48 sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.**

**La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :**

**Situation générale :** Insuffisance coronaire imputable à une ou des lésion(s) de novo d'une artère coronaire native  $\geq 2,5$  mm de diamètre dans toutes les situations de la maladie coronaire (maladie stable, SCA).

**Situations particulières,** après discussion médico-chirurgicale (au minimum un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et lorsque c'est possible incluant aussi le cardiologue référent et un anesthésiste) des alternatives de revascularisation :

- lésions pluritronculaires de novo d'artères coronaires natives  $\geq 2,5$  mm de diamètre lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible : score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (évalué selon les comorbidités associées) ;
- sténose du tronc commun non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée notamment si score de complexité anatomique (SYNTAX) faible ou risque chirurgical élevé (en fonction des comorbidités associées) ;
- occlusion coronaire totale de plus de 72 heures ;

<sup>22</sup> Haute Autorité de Santé. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. <http://www.has-sante.fr/lien>

<sup>23</sup> Bonaa KH, Mannsveit J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016 ;375 :1242-52.

- resténose intrastent clinique (réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) pour un 1er stent implanté au niveau site lésionnel.

## 5. Éléments conditionnant le Service attendu

### 5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

### 5.2 Modalités d'utilisation et de prescription

L'implantation de XIENCE XPEDITION 48 doit être réalisée conformément aux recommandations de la CNEDiMTS décrites dans le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les endoprothèses (stents) coronaires publié en mai 2018 :

- Le nombre d'unités implanté doit se faire dans le respect des conditions de protection liées à la procédure d'angioplastie (contre les rayonnements ionisants et la néphrotoxicité).
- La prise en charge doit être assurée avec un code LPP pour chaque diamètre et longueur de stent.
- La durée de la bithérapie anti-agrégante plaquettaire est d'au minimum 6 mois. Elle peut être adaptée notamment en cas de risque hémorragique élevé après prise en compte du risque ischémique.
- La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes :
  - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (observance au traitement anti-agrégant plaquettaire) ;
  - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement anti-agrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;
  - Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement).
- L'arrêt temporaire des anti-agrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

## 6. Amélioration du Service attendu (ASA)

### 6.1 Comparateurs retenus

Le comparateur retenu est « les autres stents actifs de 48 mm de longueur pris en charge sur la LPPR » qui sont des stents de caractéristiques équivalentes en termes de longueur à XIENCE XPEDITION 48.

**Comparateur : autres stents actifs de 48 mm de longueur pris en charge sur la LPPR.**

## 6.2 Niveau d'ASA

Les données disponibles ne permettent pas la comparaison de XIENCE XPEDITION 48 avec les autres stents actifs de 48 mm de longueur inscrits sur la LPPR.

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (ASA V) de XIENCE XPEDITION 48 par rapport aux autres stents actifs de 48 mm de longueur pris en charge sur la LPPR.**

## 7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

## 8. Durée d'inscription proposée

Jusqu'à la date de fin de prise en charge de XIENCE XPEDITION pour les autres longueurs (15/09/ 2024).

## 9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un stent actif de 48 mm dans les indications retenues.

Les données du PMSI publiées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) rapportaient que 309 223 stents actifs ont été implantés en 2019<sup>24</sup>.

D'après les données du programme LONG-DES<sup>25</sup>, environ 20% des lésions traitées par stent actif sont des lésions considérées comme longues (> 15 mm). Ainsi, on peut estimer que 62 000 stents actifs ont été utilisés pour traiter des lésions longues en 2019. Aucune donnée permettant d'estimer la proportion de lésions très longues pouvant être traitée par un stent actif de 48 mm n'est disponible.

De plus, la longueur de la lésion n'est pas le seul critère pour l'utilisation d'un stent de longueur 48 mm sachant que le cardiologue interventionnel doit aussi tenir compte des particularités de la lésion (tortuosité, calibre irrégulier, manque homogénéité) ne permettant pas son implantation.

<sup>24</sup> Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Tableau des codes LPP 2019. [\[Lien\]](#)

<sup>25</sup> Ahn JM, Park DW *et al.* Comparison of resolute zotarolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents in patients with de novo long coronary artery lesions: a randomized LONG-DES IV trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012 Oct;5(5):633-40.

**Aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible des stents actifs de 48 mm n'est disponible.** On peut cependant estimer le nombre de stents actifs implantés en 2019 pour le traitement de lésions longues (>15mm) à 62 000. Néanmoins, le nombre de stents actifs utilisés pour le traitement de lésions de longueur 48 mm reste très inférieur à ce chiffre. »